

IL-36 及其与疾病相关性的研究进展

程梦琳¹, 包永芬^{1#}, 白育庭², 单士刚¹

(1. 湖北科技学院 基础医学院, 咸宁 437100; 2. 湖北科技学院 临床医学院, 咸宁 437100)

摘要: 白细胞介素 36(interleukin 36, IL-36)是 IL-1 家族新成员, 由 3 个生物学功能相似的成员 IL-36 α 、IL-36 β 和 IL-36 γ 组成。IL-36 成员的共同受体为 IL-36R, 可与 IL-1 受体辅助蛋白(IL-36RAcP)相结合形成二聚体。IL-36Ra 是 IL-36 的天然拮抗剂。IL-36 可以活化 MAPK、NF- κ B 信号级联途径, 影响和调控多种趋化因子、炎症介质和黏附分子的表达和释放, 在疾病发生发展中具有重要作用。现就 IL-36 生物学特征、受体和受体拮抗剂及其与相关疾病的关系进行综述。

关键词: 白细胞介素 36; 炎症; 白细胞介素 1

中图分类号: R392

文献标志码: A

文章编号: 1001-2478(2018)01-0080-06

白细胞介素 36(interleukin 36, IL-36)是新发现的细胞因子, 属于白细胞介素 1(interleukin 1, IL-1)家族的新成员, 其基因与传统 IL-1 家族成员氨基酸序列只有 20%~44%的同源性, 但是具有相似的信号转导途径^[1]。IL-36 受体(IL-36 receptor, IL-36R)与 IL-1 受体辅助蛋白(IL-1R accessory protein, IL-1RAcP)结合成异二聚体, 后者与细胞外的 IL-36 结合形成复合物, 通过与 IL-1 相同的活化途径参与了效应细胞的激活、抗原的提呈、刺激促炎因子合成及炎症产生的过程。但 IL-36 的免疫激活及调节作用较传统 IL-1 家族成员更强大, 在自身免疫监控和免疫应答中发挥重要作用。本综述是基于目前发表的有关 IL-36 的相关文献, 重点阐述了这一新型促炎细胞因子的基因结构、类型、受体及受体拮抗剂、作用机制、免疫调节作用及其与相关疾病的关系。

1 IL-36 生物学特性

1.1 IL-36 基因结构与类型 IL-36 是最近才被命名的 IL-1 家族新成员, 存在于 2 号染色体上, 其结构模型和经典的 IL-1 家族相似。IL-36 主要分布

在皮肤、肺脏、关节、肠道、肾脏和大脑中, 可由单核/巨噬细胞、T 淋巴细胞、B 淋巴细胞、角质细胞、M2 细胞、朗格汉斯细胞等多种细胞产生^[1]。IL-36 由 3 个生物学功能相似的分子 IL-36 α (IL-1F6)、IL-36 β (IL-1F8)及 IL-36 γ (IL-1F9)组成, IL-36 受体拮抗剂(IL-36 receptor antagonist, IL-36Ra)是其天然拮抗剂。IL-36R 是 IL-36 家族成员的共同受体, 可与 IL-1RAcP 结合形成二聚体从而活化丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)和核因子 kappa B(nuclear factor kappa B, NF- κ B)信号级联途径发挥生物学效应。研究显示, IL-36 成员免疫调节及免疫激活作用较传统 IL-1 家族成员更强, 是 DC 和 T 淋巴细胞的强效调节剂, 参与效应细胞活化、抗原提呈和刺激促炎因子产生, 在免疫反应中具有巨大的潜能^[2]。

1.2 IL-36 生物学功能 大量研究表明, IL-36 生物学功能主要表现在两个方面: ①调控免疫细胞的功能: 在体外, IL-36 对小鼠的骨髓来源树突状细胞(bone marrow-derived dendritic cell, BMDC)和 CD4⁺T 细胞产生明显的特异性反应, IL-36 可以激活 Th1 免疫应答; 在体内, IL-36 能促进 DC 的成熟, 增强 DC 抗原提呈功能, 并刺激 Th0 向 Th1、Th17 分化; 在中枢神经系统中, IL-36 γ 可以激活胶质细胞, 产生炎症反应, 可能与某些中枢神经系统疾病的发生相关^[3]。这些研究表明, IL-36 能够对 DC、Th1、Th17 和 CD4⁺T 细胞等参与的反应进行调节, 可能参与了与这些细胞有关的疾病。②调控细胞因子的分泌: 当鼠 BMDC 受到 IL-36 刺激, BMDC 产生促炎症性细胞因子如 IL-12、

收稿日期: 2017-04-04

基金项目: 湖北省教育厅科学技术研究项目(B20082801); 2008 年博士启动基金项目(BK0707); 湖北省教育厅科学技术研究项目(D20162802); 湖北科技学院校级项目资助(ky14072)

作者简介: 程梦琳(1972—), 女, 副教授, 从事免疫药理和分子免疫学功能研究; 包永芬(1981—), 女, 讲师, 从事分子免疫学功能研究。#并列第一作者

通信作者: 单士刚(E-mail: ssgang121@163.com)

IL-18、IL-6、TNF、IL-23 等，同样鼠源的 CD4⁺ T 细胞在 IL-36 的刺激下产生 IFN- γ 、IL-4、IL-17 等，这些应答反应均可被 IL-36R 所拮抗。以上的研究表

明，IL-36 在正常生理和病理条件下都具有一定的免疫调节作用^[4]。关于其与细胞因子的相互作用还要进行深入的研究才能阐述其具体的作用机制。

表 1 IL-36 的类型及基本特性^[2]

类型	名称	信号通路	序列同源率		活化过程	表达	诱导因子
			IL-1Ra	IL-1 β			
IL-36Ra	IL-1F5, IL1HY1, IL-IL-1L1, 1RP3, IL-1H3, FIL1 delta	结合到 IL-1Rrp2 上, 阻碍 IL-1RAcP 的募集和功能性信号复合体的形成; 募集抗炎症孤核受体如 SIGIRR	52% 47%	26%	N 端蛋氨酸(甲硫氨酸)切除	单核细胞, B 淋巴细胞, DC, 角质细胞, 皮肤, 子宫, 胎盘, 心脏, 大脑, 肾脏	
IL-36 α	IL-1F6, epsilon	FIL1 结合到 IL-1Rrp2 上, 募集IL-1RAcP, 活化NF- κ B、MAPK、ERK1/2, JNK 等	24%	30%	N 端切除部分序列, 具有保守的 A-X-Asp (K6)	单核细胞, 淋巴细胞, 脾脏, 骨髓, 扁桃体, 淋巴结, 皮肤	IL-17, TNF- α , IL-22, EGF
IL-36 β	IL-1F8, IL-1H2, FIL1 eta		27%	31%	N 端切除部分序列, 具有保守的 A-X-Asp (R5)	单核细胞, 淋巴细胞, 骨髓, 扁桃体, 心脏, 肺, 睾丸, 结肠, 神经元, 神经胶质细胞	IL-36 β , IL-17, TNF- α , IL-22, EGF, IL-1 β , LPS
IL-36 γ	IL-1F9, IL-1RP2, IL-1H1		20%	31%	N 端切除部分序列, 具有保守的 A-X-Asp (S18)	外周血淋巴细胞, 角质化细胞, 支气管上皮细胞, THP-1	IL-17, TNF- α , IL-22, IL-1, TNF- α , IL-17 TLR3, 铜绿假单胞菌, LPS

1.3 作用机制 目前已有研究揭示, IL-36 α 、IL-36 β 、IL-36 γ 和 IL-36 家族成员的天然受体拮抗剂 (IL-36Ra) 可在体外培养的 Jurkat 细胞中构成一个新的相对独立的信号系统, 并能诱导激活下游的 MAPK 信号通路和 NF- κ B 信号通路, 使之在免疫反应中发挥重要生物学功能。

2 IL-36 受体及其拮抗剂

2.1 IL-36 受体 IL-1 受体 (IL-1R) 家族共 10 个成员, 包括: IL-1R1 到 IL-1R10^[5]。IL-36R (IL-1R6) 作为其中一员, 于 1996 年被发现并命名, 鼠的 IL-36R 全长包括 561 个氨基酸残基, 与 IL-1R 和 IL-2R 的同源率分别为 42% 与 26%, 人的 IL-36R 全长包括 575 个氨基酸残基, 基因位于 2q12。它们在结构上的共同特点是有一个跨膜结构域, 其差别在于胞质结构域不同。生理条件下, IL-36R 主要分布于肺脏、附睾等组织, 在心脏、肾脏、大脑、

卵巢、甲状腺、子宫、肝脏等也有一定程度表达; 病理条件下, 如银屑病患者皮肤中 IL-36R 含量就显著增加。Debets 等^[6]研究表明, 用 IL-36 γ 处理高表达 IL-36R 的细胞可以启动下游的 NF- κ B 从而发挥生物学效应, 并且这种活性可以被 IL-36Ra 抑制。随着研究的深入, 发现 IL-36 α 和 IL-36 β 也可与 IL-36R 特异性结合, 并启动下游的 NF- κ B 从而发挥生物学效应。在鼠的皮肤中如果过量表达 IL-36 α 可诱导银屑病样皮损, 这种症状可以通过敲除 IL-36R 而被缓解。同样, 在银屑病患者皮肤中, IL-36、IL-36R 都是高表达的。

2.2 IL-36 受体拮抗剂 IL-1Ra 是首个被发现在人体正常组织内天然存在的受体拮抗剂。它主要通过与其他不同器官和组织中表达的 IL-1R 结合, 阻止 IL-1 α 或 IL-1 β 与受体结合, 竞争性地拮抗 IL-1 的生物活性, 对 IL-1 的生物学效应起抑制作用。IL-36Ra 以前称 IL-1F5, 现在缩写为 IL-36RN, 主

要在皮肤、肾脏、心脏和大脑中表达，可由 DC、B 淋巴细胞、单核细胞等分泌，能够与 IL-36R 特异性结合，因此，有些研究者也把 IL-36Ra 归为 IL-36 家族(图 1)。

IL-36Ra 与 IL-1Ra 具有同源性，但是在构象上有明显不同于 IL-1Ra 的结构特征，从而导致其与 IL-1 家族成员结合的不稳定性。通过分析 IL-36Ra 与 IL-1Ra 的氨基酸序列发现，IL-36Ra 在 147 位是天冬氨酸残基，而 IL-1Ra 在此位点为赖氨酸残基，由于氨基酸的变化从而影响了该位置的环状结构，从而影响其生物学功能。但是另外的研究表明，虽然 IL-36Ra 抑制 IL-36 γ 激活 NF- κ B 信号通路的方式与 IL-1Ra 相同，但是 IL-36Ra 的抑制活性需要经过加工修饰后才能表现出来，这一点不同于 IL-1Ra。有趣的是在神经元中 IL-36Ra 具有抗炎的作用，IL-36Ra 可以诱导 IL-4 的表达，这种诱导分泌活动可以通过抗 SIGIRR 抗体降低，并且 IL-36Ra 可以抑制真菌诱导的 Th17 活性。以上的研究表明 IL-36Ra 可能不同于经典的 IL-1Ra 特性。

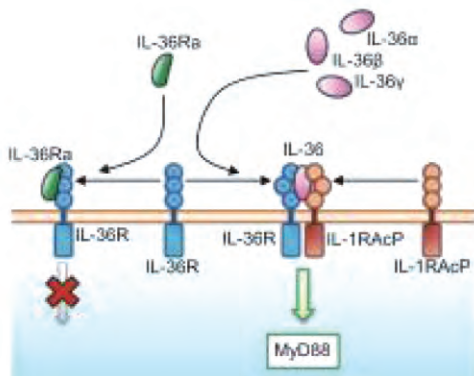


图 1 IL-36、IL-36R、IL-36Ra 作用模式图^[7]

3 IL-36 与疾病的关系

3.1 自身免疫性疾病 寻常型银屑病是 T 淋巴细胞介导的自身免疫性疾病，患病率约为(1~3)%，并具有很高的复发率。大量的研究证实，IL-36 与银屑病具有一定的相关性，有关 IL-36 与银屑病的相关性 Towne 等^[8]进行了详细的描述。近年来国内外越来越多的研究表明 IL-36 对银屑病的发生、发展具有一定作用^[9-14]。可能的机制包括：①IL-36 在患者皮损部位的过表达与角质细胞的活化和 Th17 细胞因子相互作用；②IL-36RN 基因的突变导致 IL-36 错误折叠可能与银屑病的发生相关。鉴于其

在疾病中的作用，研究者正在开发相关的中和抗体，用于疾病的治疗^[15]。

现有的研究表明，IL-36 可能在关节类疾病中具有一定作用。Magne 等^[16]研究发现在鼠和人的关节中 IL-36 β 表达异常；Frey 等^[17]通过对类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)患者研究发现，在其关节组织中 IL-36 α 表达上调。同样，Boutet 等^[18]也证实 RA 患者中 IL-36 表达异常。另外，IL-36 β 的多态性与高加索人种中的强直性脊柱炎(ankylosing spondylitis, AS)相关，而与亚洲人种无关。相比之下，近期证实，在一些实验性关节炎模型中发现有 IL-36 γ 、IL-36Ra 和 IL-36R 的表达，但与关节炎的严重程度无关^[17]。此外，对中和抗体进行的抗 IL-36R 处理对胶原蛋白诱导的关节炎的严重程度无影响。

干燥综合征(Sjögren's syndrome, SS)是一种慢性炎症性自身免疫病，主要临床表现为唾液腺和泪腺受损从而导致其功能异常而出现口干、眼干等症状，此外，尚有其他外分泌腺及腺体外其他器官的受累而出现多系统损害。Ciccia 等^[19]研究发现，在原发性干燥综合征(primary Sjögren's syndrome, pSS)患者组织和血清中 IL-36 浓度显著高于正常对照，并且 IL-36 通过影响 $\gamma\delta$ T 细胞功能影响疾病的发生，由此表明 IL-36 可能参与 pSS 发病。

Chu 等^[20]研究发现，系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)患者血浆中 IL-36 浓度显著高于正常对照，患者 PBMC 经血浆处理后 IL-6 和 CXCL8 表达升高，这些研究初步提示 IL-36 可能参与 SLE 发病。

目前的研究均表明 IL-36 与银屑病的关系最密切，与 RA 也有关系。IL-36 与 SLE、AS 等其他自身免疫性疾病的关系有待进一步研究。

3.2 呼吸系统疾病 Ramadas 等^[21]研究发现，在过敏性哮喘小鼠模型中 IL-36 γ 可能起到很重要的作用。后来的研究也得到了同样的结论：在过敏性哮喘小鼠模型中 IL-36 γ 表达水平显著高于对照组，并且 IL-36 γ 处理后发生中性粒细胞过度浸润^[22]。Ramadas 等^[23]在小鼠模型中也证实 IL-36 α 可引起中性粒细胞在肺部过度浸润，诱导炎症因子的分泌。Chen 等^[24]在研究了 507 例慢性阻塞性肺病患者后发现，患者血浆中 IL-36 α 和 IL-36Ra 与正常对照相比，具有明显差异。以上的研究均表

明, IL-36 在呼吸系统疾病发生过程中可能具有一定作用。

3.3 炎症性肠病 炎症性肠病 (inflammatory bowel disease, IBD) 是指一组肠道发生炎性病变的疾病。IBD 的病因未知, 但科学家认为这可能是一种自身免疫性疾病, 人体免疫系统错误地对其自身进行攻击。IBD 有两种主要类型, 即克罗恩病 (Crohn's disease, CD) 和溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC)。现有的研究证实 IL-36 可能在 IBD 发生机制中具有重要作用。因为有研究表明 IL-1 家族中的 IL-18、IL-33、IL-36 和 IL-38 等在胃肠道维持内稳态及炎症发生中起着双重作用。Kanda 等^[25] 用 IL-36 α 和 IL-36 γ 处理人的结肠上皮肌成纤维细胞 (human colonic subepithelial myofibroblast), 发现可以诱导 IL-6 和趋化因子的产生, 从而参与炎症的发生。Nishida 等^[26] 证实 IL-36 α 和 IL-36 γ 在 IBD 中表达上调, 并且能诱发肠上皮细胞表达趋化因子, 启动下游的信号通路, 诱发炎症反应。

3.4 肿瘤 现有的研究表明, IL-36Ra 在肿瘤的发生、发展及预后中具有一定作用, 如膀胱癌、乳腺癌、结直肠癌、肺癌、卵巢癌等都检测到 IL-36Ra 的表达变化。IL-36Ra 主要是通过调控转录因子 AP-1、c-Fos、c-Jun、NF- κ B 等 5' 上游启动子区而影响其表达, 从而可能影响肿瘤的发生^[27]。

3.5 生殖系统疾病 Southcombe 等^[28] 通过对对照前期和正常孕妇 IL-36Ra 的表达, 发现子痫前期患者血清和胎盘中 IL-36Ra 显著高于正常对照, 而 IL-36 没有显著性差异。Winkle 等^[29] 研究发现 IL-36 γ 在女性生殖道上皮细胞中表达上调, 由此推测 IL-36 γ 在生殖系统的固有免疫系统对抵御病原微生物的入侵具有重要作用。同样, Murrieta-Coxca 等^[30] 利用李斯特菌感染孕鼠模型与正常孕鼠模型相比, 发现 IL-36 在发情周期、胚胎着床等过程中表达显著升高, 表明 IL-36 在受孕的过程中可能通过调控其他炎症因子而发挥重要作用。

3.6 IL-36 与其他类型疾病 Ichii 等^[31] 通过小鼠模型发现, IL-36 α 在肾小管间质病变中超高表达, 表明 IL-36 可能参与慢性肾脏病的形成过程。Zhao 等^[32] 研究发现急性前葡萄膜炎中 IL-36 表达水平显著高于正常对照。已有的研究表明, IL-36 的异常表达水平可能与肥胖的发生相关^[33-34]。IL-36 可以诱导成熟的脂肪细胞表达炎症因子, 并

且脂肪组织中的巨噬细胞可以表达或诱导表达 IL-36。Tazi-Ahnini 等^[35] 通过对 IL-36Ra 多态性研究发现, IL-36Ra 多态性与自身免疫性疾病——斑秃发生存在相关性。相比之下, 在大量斑秃患者中分析出不同的 IL-36Ra 单核苷酸多态性, 两者并无关联。Kindler 综合征是一种罕见的疾病, 以皮肤燥热、光敏性增加和进行性泛发性皮肤异色症为特征。Heinemann 等^[36] 对 Kindler 综合征患者角质细胞的研究发现, IL-36Ra 表达水平显著高于正常对照。中枢神经系统中, 在电极诱导的紧张和大脑微动 (神经电极-脑组织系统之间产生的震动) 的情况下 IL-36Ra 显著上调^[37]。除了以上疾病, 研究发现 IL-36 在自身免疫性心肌炎等疾病中也可能具有一定作用。

4 结语

综上所述, 随着对 IL-36 家族成员研究的不断深入, IL-36 家族及其相关因子作为新的促炎因子在包括银屑病在内的许多疾病中占有越来越重要的地位, 将有助于为临床自身免疫性疾病及炎症性疾病的诊治提供新的方法。然其具体功能和与庞大的免疫网络中其他成份的相互作用则有待更多研究探讨。

参考文献

- [1] Dietrich D, Martin P, Flacher V, *et al.* Interleukin-36 potently stimulates human M2 macrophages, langerhans cells and keratinocytes to produce pro-inflammatory cytokines[J]. Cytokine, 2016, 84: 88-98.
- [2] Gresnigt MS, van de Veerdonk FL. Biology of IL-36 cytokines and their role in disease[J]. Semin Immunol, 2013, 25 (6): 458-465.
- [3] Bozoyan L, Dumas A, Patenaude A, *et al.* Interleukin-36 γ is expressed by neutrophils and can activate microglia, but has no role in experimental autoimmune encephalomyelitis[J]. J Neuroinflammation, 2015, 12: 173.
- [4] Gabay C, Towne JE. Regulation and function of interleukin-36 cytokines in homeostasis and pathological conditions[J]. J Leukoc Biol, 2015, 97(4): 645-652.
- [5] Boraschi D, Tagliabue A. The interleukin-1 receptor family [J]. Semin Immunol, 2013, 25(6): 394-407.
- [6] Debets R, Timans JC, Homey B, *et al.* Two novel IL-1 family members IL-1 delta and IL-1 epsilon, function as an antagonist and agonist of NF-kappa B activation through the orphan IL-1 receptor-related protein 2[J]. J Immunol, 2001, 167(3): 1440-1446.
- [7] Palomo J, Dietrich D, Martin P, *et al.* The interleukin (IL)-

- 1 cytokine family—balance between agonists and antagonists in inflammatory diseases[J]. *Cytokine*, 2015, 76(1): 25-37.
- [8] Towne JE, Sims JE. IL-36 in psoriasis[J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2012, 12(4): 486-490.
- [9] Tauber M, Bal E, Pei XY, *et al.* IL-36RN mutations affect protein expression and function: a basis for genotype-phenotype correlation in Pustular diseases[J]. *J Invest Dermatol*, 2016, 136(9): 1811-1819.
- [10] Keermann M, Köks S, Reimann E, *et al.* Expression of IL-36 family cytokines and IL-37 but not IL-38 is altered in psoriatic skin[J]. *J Dermatol Sci*, 2015, 80(2): 150-152.
- [11] Henry CM, Sullivan GP, Clancy DM, *et al.* Neutrophil-derived proteases escalate inflammation through activation of IL-36 family cytokines[J]. *Cell Rep*, 2016, 14(4): 708-722.
- [12] He Q, Chen HX, Li W, *et al.* IL-36 cytokine expression and its relationship with p38 MAPK and NF- κ B pathways in psoriasis vulgaris skin lesions[J]. *J Huazhong Univ Sci Technol Med Sci*, 2013, 33(4): 594-599.
- [13] Bridgewood C, Stacey M, Alase A, *et al.* IL-36 γ has proinflammatory effects on human endothelial cells[J]. *Exp Dermatol*, 2016.
- [14] 袁华英, 张洁, 余韦臻, 等. Cyr61 上调人角质形成细胞表达 IL-36 α 的实验研究[J]. *现代免疫学*, 2017, 37(3): 212-217.
- [15] Wolf J, Ferris LK. Anti-IL-36R antibodies, potentially useful for the treatment of psoriasis: a patent evaluation of WO2013074569[J]. *Expert Opin Ther Pat*, 2014, 24(4): 477-479.
- [16] Magne D, Palmer G, Barton JL, *et al.* The new IL-1 family member IL-1F8 stimulates production of inflammatory mediators by synovial fibroblasts and articular chondrocytes[J]. *Arthritis Res Ther*, 2006, 8(3): R80.
- [17] Frey S, Derer A, Messbacher ME, *et al.* The novel cytokine interleukin-36 alpha is expressed in psoriatic and rheumatoid arthritis synovium[J]. *Ann Rheum Dis*, 2013, 72(9): 1569-1574.
- [18] Boutet MA, Bart G, Penhoat M, *et al.* Distinct expression of interleukin (IL)-36 α , β and γ , their antagonist IL-36Ra and IL-38 in psoriasis, rheumatoid arthritis and Crohn's disease[J]. *Clin Exp Immunol*, 2016, 184(2): 159-173.
- [19] Ciccia F, Accardo-Palumbo A, Alessandro R, *et al.* Interleukin-36 α axis is modulated in patients with primary Sjögren's syndrome[J]. *Clin Exp Immunol*, 2015, 181(2): 230-238.
- [20] Chu M, Wong CK, Cai Z, *et al.* Elevated expression and pro-inflammatory activity of IL-36 in patients with systemic lupus erythematosus[J]. *Molecules*, 2015, 20(10): 19588-19604.
- [21] Ramadas RA, Li X, Shubitowski DM, *et al.* IL-1 receptor antagonist as a positional candidate gene in a murine model of allergic asthma[J]. *Immunogenetics*, 2006, 58(10): 851-855.
- [22] Ramadas RA, Ewart SL, Medoff BD, *et al.* Interleukin-1 family member 9 stimulates chemokine production and neutrophil influx in mouse lungs[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2011, 44(2): 134-145.
- [23] Ramadas RA, Ewart SL, Iwakura Y, *et al.* IL-36 alpha exerts proinflammatory effects in the lungs of mice[J]. *PLoS One*, 2012, 7(9): e45784.
- [24] Chen H, Wang Y, Bai C, *et al.* Alterations of plasma inflammatory biomarkers in the healthy and chronic obstructive pulmonary disease patients with or without acute exacerbation[J]. *J Proteomics*, 2012, 75(10): 2835-2843.
- [25] Kanda T, Nishida A, Takahashi K, *et al.* Interleukin(IL)-36 α and IL-36 γ induce proinflammatory mediators from human colonic subepithelial myofibroblasts[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2015, 2: 69.
- [26] Nishida A, Hidaka K, Kanda T, *et al.* Increased expression of interleukin-36, a member of the interleukin-1 cytokine family, in inflammatory bowel disease[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2016, 22(2): 303-314.
- [27] Lv Z, Fan J, Zhang X, *et al.* Integrative genomic analysis of interleukin-36RN and its prognostic value in cancer[J]. *Mol Med Rep*, 2016, 13(2): 1404-1412.
- [28] Southcombe JH, Redman CWG, Sargent IL, *et al.* Interleukin-1 family cytokines and their regulatory proteins in normal pregnancy and pre-eclampsia[J]. *Clin Exp Immunol*, 2015, 181(3): 480-490.
- [29] Winkle SM, Throop AL, Herbst-Kralovetz MM. IL-36 γ augments host defense and immune responses in human female reproductive tract epithelial cells[J]. *Front Microbiol*, 2016, 7: 955.
- [30] Murrieta-Coxca JM, Gómez-Chávez F, Baeza-Martínez DA, *et al.* Estrous cycle and gestational age-dependent expression of members of the interleukin-36 subfamily in a semi-allogeneic model of infected and non-infected murine pregnancy[J]. *Front Immunol*, 2016, 7: 376.
- [31] Ichii O, Otsuka S, Sasaki N, *et al.* Local overexpression of interleukin-1 family, member 6 relates to the development of tubulointerstitial lesions[J]. *Lab Invest*, 2010, 90(3): 459-475.
- [32] Zhao B, Chen W, Jiang R, *et al.* Expression profile of IL-1 family cytokines in aqueous humor and sera of patients with HLA-B27 associated anterior uveitis and idiopathic anterior uveitis[J]. *Exp Eye Res*, 2015, 138: 80-86.
- [33] Do MS, Jeong HS, Choi BH, *et al.* Inflammatory gene expression patterns revealed by DNA microarray analysis in TNF- α -treated SGBS human adipocytes oil red O staining[J]. *Yonsei Med J*, 2006, 47(5): 729-736.
- [34] Ayele FT, Doumatey A, Huang H, *et al.* Genome-wide associated loci influencing interleukin (IL)-10, IL-1Ra, and IL-6 levels in African Americans[J]. *Immunogenetics*, 2012, 64(5): 351-359.
- [35] Tazi-Ahnini R, Cox A, McDonagh AJ, *et al.* Genetic analysis of the interleukin-1 receptor antagonist and its homologue IL-1L1 in alopecia areata: strong severity association and pos-

- sible gene interaction[J]. Eur J Immunogenet, 2002, 29(1): 25-30.
- [36] Heinemann A, He Y, Zimina E, *et al.* Induction of phenotype modifying cytokines by FERMT1 mutations[J]. Hum Mutat, 2011, 32(4): 397-406.
- [37] Karumbaiah L, Norman SE, Rajan NB, *et al.* The upregulation of specific interleukin (IL) receptor antagonists and paradoxical enhancement of neuronal apoptosis due to electrode induced strain and brain micromotion[J]. Biomaterials, 2012, 33(26): 5983-5996.